

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月19日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/014428 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00,
31/454, A61P 1/00, 29/00, 43/00, 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009693

(22) 国際出願日: 2003年7月30日 (30.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-232561 2002年8月9日 (09.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 徳増 宗孝 (TOKUMASU, Munetaka) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 橋本 雅棋 (HASHIMOTO, Masaki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 矢野 徹雄 (YANO, Tetsuo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 松本 英希 (MATSUMOTO, Hideki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 藤田 真一 (FUJITA, Shinichi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 関 哲也 (SEKI, Tetsuya) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 朝里 さやか

(ASARI, Sayaka) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 福地 直之 (FUKUCHI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 高橋 和義 (TAKAHASHI, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 東海林 政孝 (SHOJI, Masataka) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

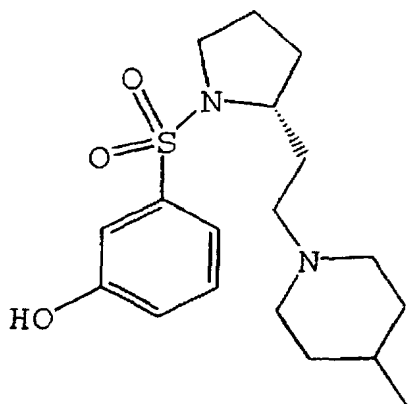
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: REMEDY FOR INTESTINAL DISEASES AND VISCERAL PAIN

(54) 発明の名称: 腸疾患および内臓痛の治療薬

(57) Abstract: A remedy for diarrheal irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, visceral pain or abdominal pain comprising a compound represented by the following formula, which has an excellent therapeutic effect and a high safety and exerts a 5-HT₇ receptor antagonism, or its analog.

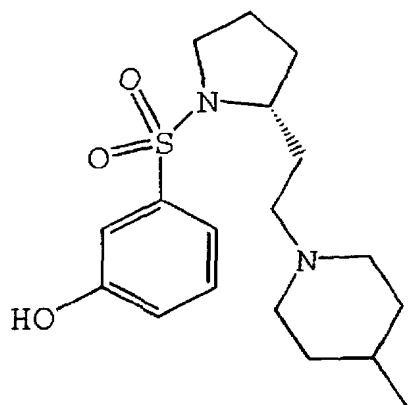
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた治療効果を有し、安全性の高い、下記式で表される 5-H T 7 受容体拮抗作用を有する化合物又はその類縁体を含有する下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛治療薬に関する。



明細書

腸疾患および内臓痛の治療薬

発明の背景

本発明は、腸疾患および内臓痛の治療薬に関する。

近年、社会環境の複雑化に伴い、多くの人が過度のストレスにさらされるようになり、便通異常や腹痛などを主症状とする過敏性腸症候群の患者が増加している。過敏性腸症候群は、便通異常のタイプにより下痢型、便秘型、下痢便秘交代型に分けられる。このうち、下痢型過敏性腸症候群の治療には、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬などが用いられている。

一方、患者数が年々増加している腸疾患として、潰瘍性大腸炎が挙げられる。病気の原因としては、細菌やウイルス感染、遺伝的素因、消化管の血管やリンパ管の障害などが推測されているが、真の原因はいまだ明らかにされていない。潰瘍性大腸炎の薬物治療としては、白血球からの炎症起因物質（炎症性サイトカイン、ロイコトリエン、活性酸素など）の産生を抑制することが知られている5-アミノサリチル酸（商品名：ペンタサ）やサラゾスルファピリジン（商品名：サラゾピリン）が一般的に使用されており、中等症以上の患者に対しては、プレドニゾロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ホルモン剤（商品名：プレドニン、リンデロン等）、免疫抑制剤のシクロスポリン（商品名：サンディミュン）が一般的に使用されており、FK506（商品名：プロGRAF）が現在、臨床試験の段階にある。

内臓痛や腹痛は通常、内臓および腹部の病的状態をその個体に知らせる重要な生態情報であり、上述のような、腸疾患、すなわち下痢型過敏性腸症候群あるいは

は潰瘍性大腸炎に伴う症状としてだけでなく、胃や胆嚢など管状の臓器の急激な収縮、痙攣、腹膜や胸膜の炎症などにより生じる疼痛等もある。これら症状に対しては鎮痙剤や消炎鎮痛剤が用いられている。

しかしながら、これら薬剤は、臨床効果が不十分であり、また副作用の面から必ずしも満足できるものとは言い難い。従って、副作用を有さない、優れた治療効果を示す新しいタイプの薬剤開発が望まれている。

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT）は生理学的あるいは行動学的なプロセスにおいて重要な役割を果たしている。とりわけ、腸管クロム親和性細胞に生体内の90%が存在しており、腸管での生理的および病態生理的意義は大きい。今日まで14種類の5-HT受容体が同定されているが、5-HT₇受容体は最も新しく同定された5-HT受容体であり、末梢組織においては、冠血管や腸管での発現が報告されている[J.Biol.Chem.,268,23422(1993)]。

5-HT₇受容体は環状アデノシン一リン酸（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）の産生を促進するGタンパク質（Gs）と共役している。従って、セロトニン刺激により5-HT₇受容体を介して、細胞内cAMP濃度の上昇が起こる[J.Parmacol.Exp.Ther.,287,508,(1998)]。この受容体が関連する薬理作用の報告としては、末梢においては、腸管平滑筋における弛緩反応[British J.Pharmacol.,128,849(1999)]、侵害受容性疼痛伝達への関与の可能性 [Life Sci.,21,2279(2002)]、また中枢においては、体温調節やレム睡眠への関与[British J.Pharmacol.,139,705(2003)]などを挙げることができる。このような背景から、5-HT₇受容体拮抗薬は、5-HT中枢、及び末梢の5-HT制御機能の異常によって起こりうると考えられる様々な疾患、例えば精神疾患（躁鬱、不安、精神分裂、てんかん、睡眠障害、生体リズム障害、偏頭痛など）、循環系疾患（高血圧など）、消化管機能異常などの治療に有用である可能性[特開平11-189585公報]やラット中大脳動脈閉塞モデルにおける治療効果が開示されている[WO 0

0/37082]。5-HT₇受容体拮抗薬は、セロトニン刺激により誘発される消化管運動異常を伴う疾患である下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療に有効であると期待される。

ところが、これまで、5-HT₇受容体拮抗薬がこれら疾患に有用であることを示した報告はない。例えば、EP0738513、特開平11-189585、WO97/29097、WO97/48681、WO97/49695、WO98/00400、WO99/24022、WO99/31062、WO99/33804、WO00/00472、WO00/56712、WO00/59909、WO00/69437、WO00/73299、WO01/29029、WO01/57039、WO01/85701、WO02/18367、WO02/36554、WO02/36560、Trends Pharmacol. Sci. 21,70(2000)、J.Med.Chem., 43,342(2000)、あるいは、Bioorg.Med.Chem.Lett.,12,3341(2002)に5-HT₇拮抗作用を有する化合物が開示されているが、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛に対する有用性は開示されておらず、これらの疾患に対する治療効果を確認している報告例はない。

WO02/62788には、5-HT₇拮抗作用を有する化合物が、中枢神経系疾患の治療に加え、神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、慢性背痛等の疼痛、炎症及び過敏性腸症候群等の種々の疾患の治療にも使用できると記載されているが、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛に対する有用性は具体的には開示されていない。

また、WO01/89546には、ハーブからの抽出物の下痢型過敏性腸症候群に対する有効性が開示されているが、単一の有効成分ではないこと、受容体拮抗作用が高濃度(200ug/ml)で50%程度と極弱く、50%以上の受容体拮抗作用を示す受容体が15種類もあり、受容体選択性も不明確であることから、5-HT₇拮抗作用を有する化合物の治療効果を明示しているものではない。

発明の開示

本発明は、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療に有用で、安全性の高い薬物を提供することを目的とする。

我々は、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療薬として、5-HT₇受容体拮抗薬の開発を目指し、鋭意研究を行った。その結果、5-HT₇受容体拮抗薬が治療薬として有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、又は内臓痛または腹痛の治療薬を提供する。

本発明はまた、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、又は内臓痛または腹痛の治療薬を製造するための5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、マウス デキストラン硫酸ナトリウム (Dextran Sulfate Sodium, DSS) モデルにおいて、被験化合物1、プレドニゾロン (PDL) およびサラゾスルファピリジン (SASP) 投与時における腸管の長さを示す図である。括弧内は例数を示す。

図2は、マウス デキストラン硫酸ナトリウム (Dextran Sulfate Sodium, DSS) モデルにおいて、被験化合物1、プレドニゾロン (PDL) およびサラゾスルファピリジン (SASP) 投与時におけるエバンスブルー浸潤量を示す図である。括弧内は例数を示す。

図3は、マウス酢酸ライジングモデルにおいて、被験化合物1における身もだ

え回数を示す図である。括弧内は例数を示す。

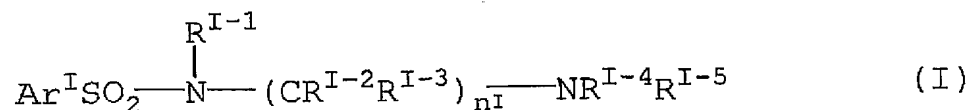
発明を実施するための最良の形態

本発明における「5-HT₇受容体拮抗薬」とは、5-HT₇受容体に対して拮抗作用を示す化合物をいう。「5-HT₇受容体拮抗薬」が本発明における治療効果を発揮するためには、5-HT₇受容体に対する選択的な拮抗作用を示す化合物であるのが望ましい。ここでいう5-HT₇受容体に対する選択性とは、より具体的には、その他のセロトニン受容体サブタイプだけでなく、関連の深い生理活性アミン受容体、すなわち、アドレナリン受容体、ムスカリン受容体およびドーパミン受容体に対する受容体選択性を意味する。5-HT₇受容体の、上記他受容体に対する選択性は、好ましくは30倍以上、更に好ましくは100倍以上が望ましい。その受容体選択性の評価として、よく知られた方法としては例えば放射性同位体で標識されたりガンドを用いる受容体結合実験を挙げることができる。

5-HT₇受容体拮抗薬としては、5-HT₇受容体に対して拮抗作用を示す化合物であればよいが、例えば、EP 0 738 513、特開平11-189585、WO 97/29097、WO 97/48681、WO 97/49695、WO 98/00400、WO 99/24022、WO 99/31062、WO 99/33804、WO 00/00472、WO 00/56712、WO 00/59909、WO 00/69437、WO 00/73299、WO 01/29029、WO 01/57039、WO 01/85701、WO 02/18367、WO 02/36554、WO 02/36560又はWO 02/62788に記載された化合物が下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療薬として好ましい。

具体的には、下記一般式 (I) ~ (VII) で表される化合物が好ましい。

(I) 下記一般式 (I) で表される化合物；



(式中、

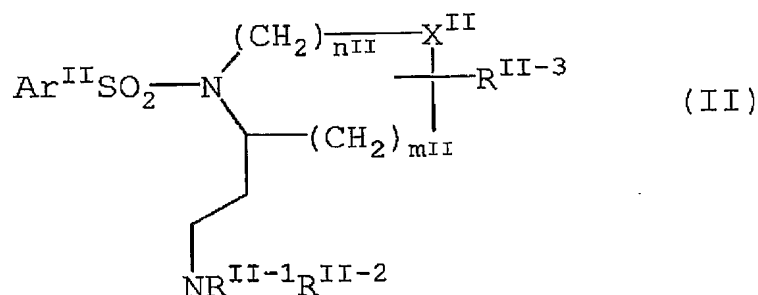
Ar^{I} は、置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環であり、

$\text{R}^{\text{I}-1}$ は、低級アルキルであり、

$\text{R}^{\text{I}-2}$ 及び $\text{R}^{\text{I}-3}$ は、独立して水素又は低級アルキルであり、

$\text{R}^{\text{I}-4}$ 及び $\text{R}^{\text{I}-5}$ は、独立して水素、低級アルキル、アリール低級アルキル又はアリールであるか、又は $\text{R}^{\text{I}-4}$ 及び $\text{R}^{\text{I}-5}$ が結合している窒素原子と一緒に置換されていてもよい5-から8-員ヘテロ環を形成し、ここで該ヘテロ環は、窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでもよく、及び n^{I} は2~4である。)

(II) 下記一般式 (II) で表される化合物；



(式中、

Ar^{II} は、置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環

であり、

R^{II-1} 及び R^{II-2} は、独立して水素、低級アルキル、アリール低級アルキルであるか、又は R^{II-1} 及び R^{II-2} が結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい 5-から 7-員ヘテロ環を形成し（ここで該ヘテロ環は、窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでもよく、該窒素原子は水素、低級アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルにより置換されているか、又はアリール、ヘテロアリール又はアリール低級アルキル基により置換されていてもよい）、

R^{II-3} は水素又は低級アルキルであり、

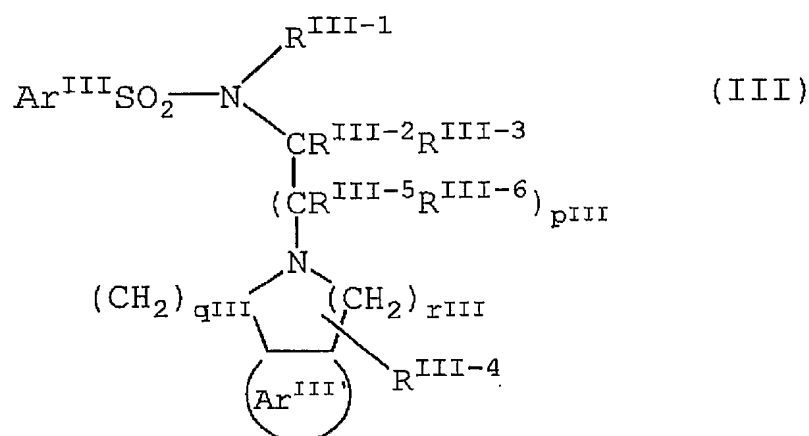
X^{II} は酸素、硫黄又は結合であり、

n^{II} は 2 又は 3 であり、

m^{II} は 1 又は 2 である。）

なお、上記 R^{II-1} 及び R^{II-2} が結合して形成されるヘテロ環の任意の置換基としては、低級アルキルが挙げられ、1 又は 2 のメチル、エチルが好ましい。

(III) 下記一般式 (III) で表される化合物；



(式中、

Ar^{III} は、置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環であり、

$Ar^{III'}$ は、置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環であり、

R^{III-1} は、低級アルキルであるか、又は R^{III-3} と一緒になって、低級アルキルにより置換されていてもよい 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 5-から 8-員環を形成し、

R^{III-2} は水素又は低級アルキルであり、

R^{III-3} は水素又は低級アルキルであるか、又は R^{III-1} と一緒になって、低級アルキルにより置換されていてもよい 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する 5-から 8-員環を形成し、

R^{III-4} は水素又は低級アルキルであり、

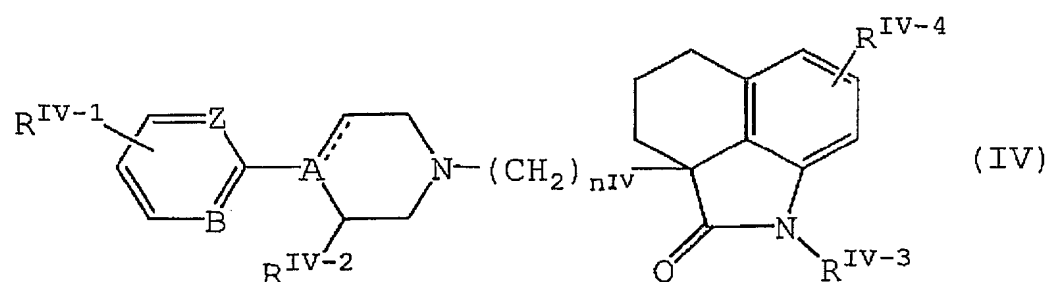
R^{III-5} 及び R^{III-6} は独立して水素又は低級アルキルであり、

p^{III} は 1、2 又は 3 であり、

q^{III} は 1~3 であり、

r^{III} は 1 又は 2 である。）

(IV) 下記一般式 (IV) で表される化合物；



(式中、

A^{IV} はN、CH、2重結合を有するC又は CR^{IV-5} を表し、

B^{IV} 及び Z^{IV} は各々独立してN又は CR^{IV-1} を表し、 B^{IV} 及び/又は Z^{IV} がN
のとき、 A^{IV} はNであり、

R^{IV-1} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、シアノ、トリハロメチル、
ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフェニル、アルキルスル
ホニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アミノ、置換アミノ、カルバ
モイル、アルキルカルバモイル、アシル又はカルボキシを表し、

R^{IV-2} は水素原子又は低級アルキルを表し、

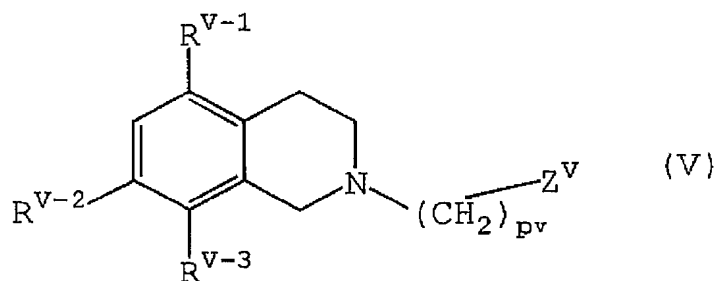
R^{IV-3} は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表し、

R^{IV-4} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、
アシル、アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、
アルキルカルバモイル又はアシルオキシを表し、

R^{IV-5} は低級アルキル、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、アシル
オキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、トリハロメチル又はヒドロキシを
表し、

n^{IV} は2～6の整数を表す。)

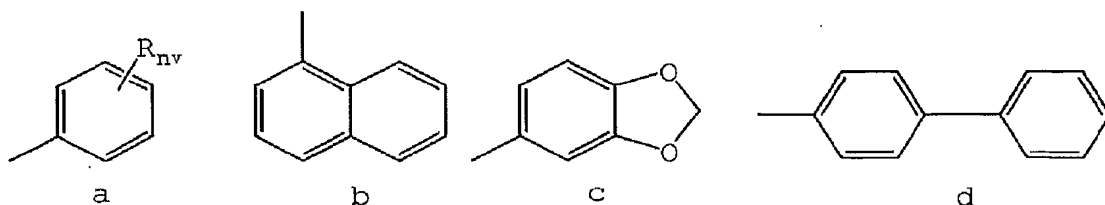
(V) 下記一般式 (V) で表される化合物；



(式中、 R^{V-1} 、 R^{V-2} 及び R^{V-3} は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシであるか、又は

R^{V-2} 及び R^{V-3} が一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、

Z^V は、以下の a~d のいずれかであり、

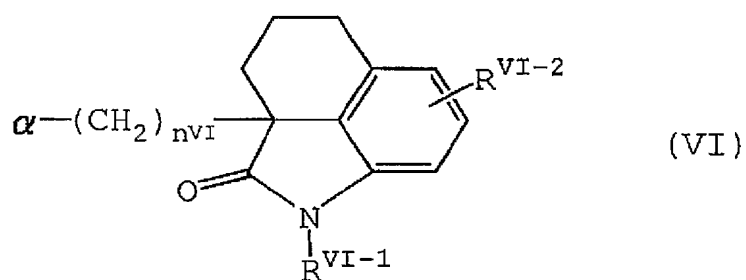


R^V は CF_3 、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル又は低級アルキル-ハロゲンであり、

p^V は 1-3 であり、

n^V は 0-5 である。))

(VI) 下記一般式 (VI) で表される化合物；

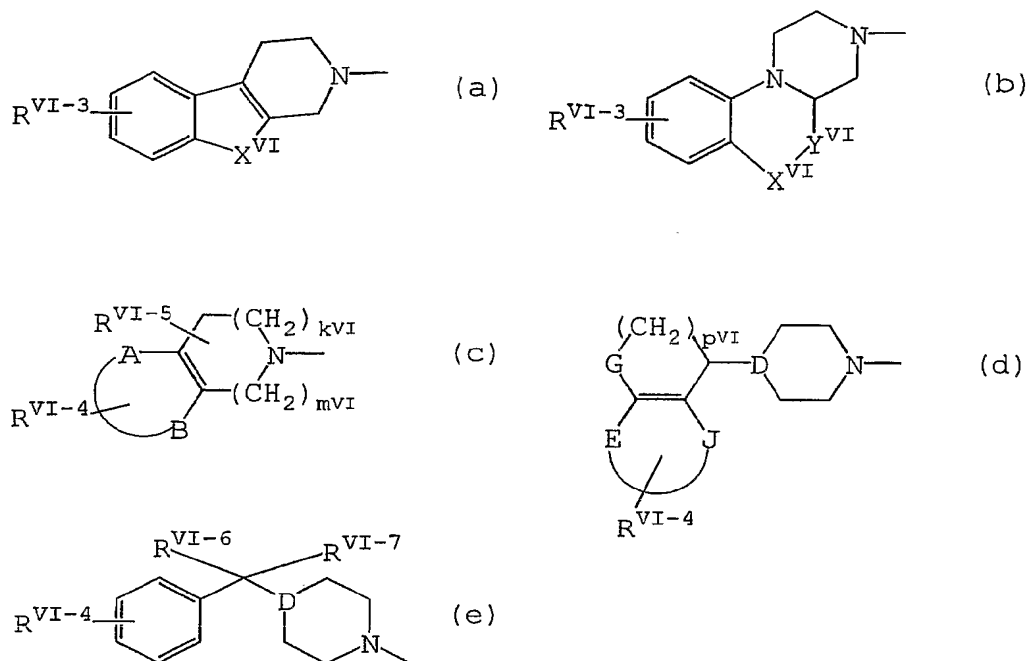


(式中、 R^{VI-1} は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表し、

R^{VI-2} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコシカルボニル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル又はアルキルカルバモイルを表し、

n^{VI} は 2 から 6 の整数を表し、

α は次の式 (a)、式 (b)、式 (c)、式 (d) 又は式 (e) を表す。



(ここで、式 (a) 及び式 (b) において、

R^{VI-3} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシを表し、

X は NR^{VI-10} 、 $NCONR^{VI-11}R^{VI-12}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 又は O を表し、

R^{VI-10} は水素原子、低級アルキル、アルケニル、オキソアルキル、アラキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アルキルカルバモイルアルキル、アシル又はアルコキシカルボニルを表し、

R^{VI-11} 及び R^{VI-12} は独立して水素原子又は低級アルキルを表し、

Y^{VI} はメチレン又はカルボニルを表し、

式 (c) において、

R^{VI-4} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、シアノ、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アシル又はカルボキシを表し、

R^{VI-5} は水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、フェニル又は置換フェニルを表し、

k^{VI} は 0 又は 1 から 3 までの整数を表し、

m^{VI} は 0 又は 1 から 3 までの整数を表し、

A^{VI} 及び B^{VI} は各々二重結合を介してベンゼン環、チオフェン環、フラン環、イミダゾール環又はピラゾール環を形成する基を示し、但し、 $k^{VI} + m^{VI}$ は 1 から 3 までの整数を表し、

式 (d) 及び (e) において、

R^{VI-4} は上に定義したとおりであり、

G^{VI} は CH_2 、S、O 又は $C=O$ を表し、

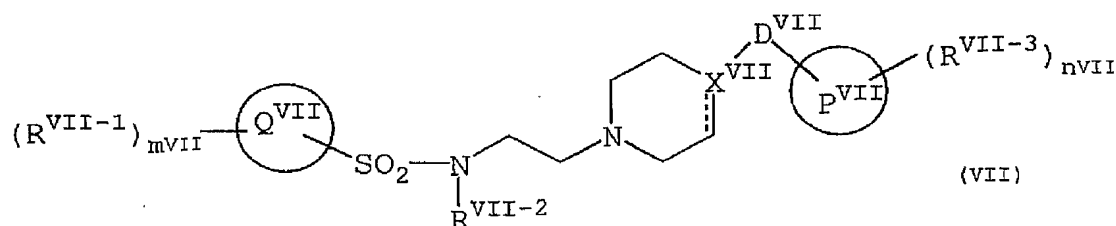
D^{VI} は CH 又は N を表し、

p^{VI} は 1 から 3 までの整数を表し、

E^{VI} 及び J^{VI} は各々二重結合を介してベンゼン環又はピリジン環を形成する基を表し、

R^{VI-6} 及び R^{VI-7} は独立して水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、フェニル又は置換フェニルを表す。))

(VII) 下記一般式 (VII) で表される化合物；



(式中、

Q^{VII} はフェニル又はチエニルであり、

R^{VII-1} はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 又は C_{1-6} アルコキシであり、

m^{VII} は、0、1、2 又は 3 であり、

R^{VII-2} は C_{1-4} アルキルであり、

X^{VII} は窒素、炭素又は CH であり、

は、 X^{VII} が窒素又は CH のとき単結合であるか、又は X^{VII} が炭素のとき二重結合であり、

D^{VII} は単結合、 $C=O$ 、 O 又は CH_2 であり、但し、 X が窒素原子であるとき D は酸素原子でなく、

P^{VII} はフェニル；ナフチル；酸素、窒素及び硫黄から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5 又は 6 員ヘテロアリール環であるか；又は酸素、窒素及び硫黄から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含有するベンゼン融合ヘテロアリール環であり、

R^{VII-3} は $NR^{VII-4}R^{VII-5}$ により置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、 CF_3 、 C_2F_5 、 $NR^{VII-4}R^{VII-5}$ 、 $CONR^{VII-4}R^{VII-5}$ 、 $NR^{VII-4}COR^{VII-5}$ 、 $S(O)p^{VII}NR^{VII-4}R^{VII-5}$ 、 CHO

、 OCF_3 、 SCF_3 、 $\text{CH}_2\text{OR}^{\text{VII}-6}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{VII}-6}$ 又は $\text{COR}^{\text{VII}-6}$ （式中、 p^{VII} は0、1又は2であり、 $\text{R}^{\text{VII}-4}$ 、 $\text{R}^{\text{VII}-5}$ 及び $\text{R}^{\text{VII}-6}$ は独立して水素、低級アルキル、アリール又はアリール低級アルキルであり、

n^{VII} は0、1、2又は3である。）

なお、上記（I）～（VII）で表される化合物は、順に、WO 97/29097、WO 97/48681、WO 97/49695、WO 98/00400、WO 99/24022、WO 99/33804、WO 00/56712記載の化合物として開示されている。

下記（VIII）～（XXI）で表される化合物もまた好ましい；EP 0738513の請求項1記載の化合物（化合物（VIII）とする）、特開平11-189585の請求項1記載の化合物（化合物（IX）とする）、WO 99/31062の請求項1記載の化合物（化合物（X）とする）、WO 00/00472の請求項1記載の化合物（化合物（XI）とする）、WO 00/59909の請求項1記載の化合物（化合物（XII）とする）、WO 00/69437の請求項1記載の化合物（化合物（XIII）とする）、WO 00/73299の請求項1記載の化合物（化合物（XIV）とする）、WO 01/29029の請求項1記載の化合物（化合物（XV）とする）、WO 01/57039の請求項1記載の化合物（化合物（XVI）とする）、WO 01/85701の請求項1記載の化合物（化合物（XVII）とする）、WO 02/18367の請求項1記載の化合物（化合物（XVIII）とする）、WO 02/36554の請求項1記載の化合物（化合物（XIX）とする）、WO 02/36560の請求項1記載の化合物（化合物（XX）とする）、WO 02/62788の請求項1記載の化合物（化合物（XXI）とする）。

中でも、WO 97/48681に記載された上記式（II）で表される化合物が下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療薬として好ましい。さらに特に、5-HT₇受容体拮抗薬としては、（R）-3-（2-（2

ー（４－メチルピペリジン－１－イル）－エチル）ピロリジン－１－スルホニル）フェノール、（Ｒ）－１－ブロモ－３－（２－（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）－エチル）ピロリジン－１－スルホニル）ベンゼン、あるいは（Ｒ）－２－（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）－エチル）－１－（ナフタレン－１－スルホニル）ピロリジンのいずれかが、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療薬として好ましい。上記化合物は、順に上記 WO 97/48681 の実施例 65、実施例 51、実施例 45 に、開示されている。また、上記化合物は、順に、J. Med. Chem., 43, 342 (2000) の、化合物 15、12、（Ｒ）－１０としても記載されている。

本明細書において、「低級」とは、炭素数 1～6、好ましくは 1～4 を示す。

置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環とは、1又は2環式の芳香族環（環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでもよい）をいう。ここで、モノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環の置換基としては、 NR^7R^8 によって置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_2F_5 、 NR^7R^8 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 CHO 、 OCF_3 、 SCF_3 、 COR^9 、 CH_2OR^9 、 CO_2R^9 または OR^9 （ここで、 p は 1 または 2 であり、 R^7 、 R^8 および R^9 は、独立して水素、低級アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアリール低級アルキルである）が挙げられる。1 より多くの置換基が存在することができ、複数の置換基の場合、これらは同一であるかまたは異なってもよい。

置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環としては、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、トリアゾイル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル

、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾチエニル等が挙げられる。

アリールとしては、フェニル、ナフチルが挙げられる。

ヘテロアリールとしては、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、トリアゾイル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾチエニル等が挙げられる。

ベンゼン融合ヘテロアリールとしては、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾチエニル等が挙げられる。

ヘテロ環としては、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、トリアゾイル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、セカンダリーブトキシ、ターシャリーブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ターシャリーベンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

置換アミノ基の置換基としては、低級アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アリール低級アルキル等が挙げられる。

アシルとしては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セカンダリーブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ターシャリーペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

アラルキルとしては、ベンジル、メトキシベンジル等が挙げられる。

アルケニルとしては、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル等が挙げられる。

なお、アルキル、アルケニル、アルコキシルは直鎖又は分岐鎖を含む。また、他の基の成分としてこれらの基が含まれる場合もまた、上に定義したのと同じ定義を有する。

本発明の化合物は、下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、腹痛または内臓痛の治療薬として用いることができる。

本発明における「下痢型過敏性腸症候群」とは、器質的あるいは生化学的異常では説明できない、慢性あるいは繰り返し消化管機能障害を示す疾患である「機能性腸消化管疾患」における一疾患であり、主に腹痛と下痢の症状が一定期間以上持続する疾患である [Rome II; the functional gastrointestinal disorders, 2nd Ed, Degnon Associates, McLean(2000)、Gastroenterol. Internat., 3, 159-172(1990)]。

本発明における「潰瘍性大腸炎」とは、大腸の粘膜に炎症が起こり、大腸の粘膜、すなわち最も内側の層にびらん(浅い潰瘍、ただれ)や潰瘍ができる原因不明

の炎症性疾患であり、下痢や粘血便等の症状があらわれ、病状の緩解、悪化を繰り返すことにより長期化する難病である。[Manual of Gastroenterology, 2nd Ed, Little, Brown and Company, 233-246(1994)]。

本発明における「内臓痛」とは、胃、腸管、心臓等の内臓、腹膜および胸膜に生じた痛みである[Textbook of Pain, 4nd Ed, 603-709, CHURCHILL LIVINGSTONE, Hartcourt Publishers Limited(1999)]。

本発明における「腹痛」とは腹部領域に知覚される慢性もしくは、急性の疼痛である。[Textbook of Pain, 4nd Ed, 603-619, CHURCHILL LIVINGSTONE, Hartcourt Publishers Limited(1999)]。

本発明における「下痢型過敏性腸症候群治療薬」は下痢型過敏性腸症候群の治療のみならず、改善および予防にも有用である。

本発明における「潰瘍性大腸炎治療薬」は潰瘍性大腸炎の治療のみならず、改善および予防にも有用である。

本発明における「内臓痛治療薬」は内臓痛の治療のみならず、改善および予防にも有用である。

本発明における「腹痛治療薬」は腹痛の治療のみならず、改善および予防にも有用である。

本化合物は上記疾患の治療において、単独で用いることもできるが、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬、抗炎症薬、副腎皮質ホルモン製剤、免疫抑制剤、鎮痛薬、5-HT₇受容体拮抗薬以外のセロトニン拮抗薬、セロトニン作動薬等の薬剤と併せて用いることもできる。

本願発明の5-HT₇受容体拮抗薬は、例えば、EP 0 738 513、特開平11-189585、WO 97/29097、WO 97/48681、WO 97/49695、WO 98/00400、WO 99/24022、WO 99/31

062、WO99/33804、WO00/00472、WO00/56712、WO00/59909、WO00/69437、WO00/73299、WO01/29029、WO01/57039、WO01/85701、WO02/18367、WO02/36554、WO02/36560又はWO02/62788に記載された方法によって合成できる。

具体的には、EP0738513、特開平11-189585、WO97/29097、WO97/48681、WO97/49695、WO98/00400、WO99/24022、WO99/31062、WO99/33804、WO00/00472、WO00/56712、WO00/59909、WO00/69437、WO00/73299、WO01/29029、WO01/57039、WO01/85701、WO02/18367、WO02/36554、WO02/36560又はWO02/62788に記載された化合物は、各々の特許明細書に記載された方法により製造することができる。

その一例を示せば、(R)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)ピロリジンは、(R)-2-ピロリジンメタノールをジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させ、(R)-2-ヒドロキシメチルーピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。次にこの化合物とメタンスルホニルクロライドを作用させ、水酸基をメシル化した後に、シアン化ナトリウムを反応させ、(R)-2-シアノメチルーピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。得られた化合物と水素、酸化白金存在下、4-メチルピペリジンとの還元的アミノ化を行い得られた化合物を、トリフルオロ酢酸で処理し、(R)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジンを得る。次にこの化合物に1-ナフタレンスルホニルクロライドをジイソプロピルエチルアミン存在下縮合することにより目的化合物を得ることができる。

又、(R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)フェノール、および、(R)-1-ブromo-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)ベンゼンは、WO 97/48681に記載された方法に準じて、上記と同様にして合成することができる。

このような製造方法により得られた化合物は、フリー体またはその塩として単離精製される。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、WO 97/48681に記載されているような、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって行なうことができる。

本発明で用いる5-HT7受容体拮抗薬の薬学的に許容される塩としては、その塩は薬学的に許容しうるものであればよく、例えば、塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、本発明化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

また、本発明で用いる5-HT7受容体拮抗薬は、その化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

また、本発明の化合物のうち、不斉炭素が存在する化合物については、光学異

性体も考えられるが、本発明の化合物はこの光学異性体も含んでいる。

また、本発明の化合物のうち、ジアステレマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。

また、本発明の化合物が移動性の水素原子を含む場合、種々の互変異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。

本発明で用いる化合物またはその薬学的に許容される塩を下痢型過敏性腸症候群の治療薬として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体、希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、坐剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。ここで、担体及び希釈剤としては、グルコース、スクロース、ラクトース、タルク、シリカ、セルロース、メチルセルロース、スターチ、ゼラチン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、水や油脂などがあげられる。

使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態および投与法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で0.01～2000mg、好ましくは0.1～500mgであり、非経口投与の場合で1 μ g～1000mg、好ましくは0.01～100mgである。なお、上記化合物を下痢型過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、内臓痛または腹痛の治療薬として用いる場合、特に、経口投与を行うことにより、本剤を有効に用いることができる。

実施例 1

In vivoマウス 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 誘発排便モデルに対する作用

被験化合物 1 として、選択的な 5-HT₇ 受容体拮抗薬として知られる (R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン

ー 1 - スルホニル) フェノール (WO 97/48681 に記載された方法に準じて合成した) を用い、G.J.Sangerらの方法 (British Journal of Pharmacology, 130: 706-712, 2000) に準じて行なった。

SLC:ICR雄性マウス6週齢を、マウス用ステンレス製五連ケージに移し、1時間以上馴化させた後、被験化合物 1 を30mg/kgを経口投与した (n=10)。その30分後に5-HTPを10mg/5mL/kg (5-HTPを使用しない群は生理食塩液を5mL/kg) を皮下投与した。その直後から30分間に排出する糞の状態 (0: 正常便および糞なし、1: 下痢あるいは軟便としてスコア化) を各個体ごとに観察した。媒体 (5-HTP有) 群から媒体 (5-HTP無) 群を差し引いたスコア値を100%として、被験化合物 1 抑制率 (%) を算出した。

被験化合物 1 の抑制率は70%であった。

本結果から明らかであるように、本発明における5-HT₇受容体拮抗薬は下痢型過敏性腸症候群の治療薬として優れた効果を発揮し得る。

実施例 2

マウス デキストラン硫酸ナトリウム (Dextran Sulfate Sodium, DSS) モデルに対する作用

被験化合物 1、対照薬としてプレドニゾロン (PDL) およびサラゾスルファピリジン (SASP) を用い、Araiらの方法 (Dig Dis Sci., 44, 845, 1999) に準じて行なった。

雌性CBAマウス9-10週齢に5%DSS (M.W. 5000)を12日間自由飲水させ、潰瘍性大腸炎を惹起した。薬物は0.5%トラガカントガム溶液に懸濁し、5 ml/kgでDSS飲水翌日から11日間経口投与した。その後、6 mg/mlエバンスブルー溶液を5 ml/kg静脈内投与し、30分後に腸管を摘出した。腸管の長さを測定した後、1晩乾燥させた。腸管をホルムアミド液中で60度で1晩放置しエバンスブルーを抽出後、吸光度を測定し、下記式により、エバンスブルー (Evans Blue) 浸潤量を算出した。す

なわち吸光度とエバンスブルー浸潤量との関係を検量線($Y=A \times X+B$)を作成して算出し、腸管より抽出したエバンスブルーの吸光度をCとし、エバンスブルー浸潤量 $D=(A \times C+B) / E$ (Eは腸管の乾燥重量) により決定した。なお、エバンスブルー浸潤量は、腸管での蛋白浸潤および潰瘍面積の指標として用いられている。

結果を図1、図2に示した。

なお、図1及び図2において、括弧内は例数を示す。本結果から明らかであるように、本発明における5-HT₇受容体拮抗薬は潰瘍性大腸炎治療薬として優れた効果を発揮し得る。

実施例3

マウス酢酸ライジングモデルに対する作用

上記被験化合物1を用い、Matsumotoらの方法(Eur J Pharmacol., 352, 47, 1998) に準じて行なった。

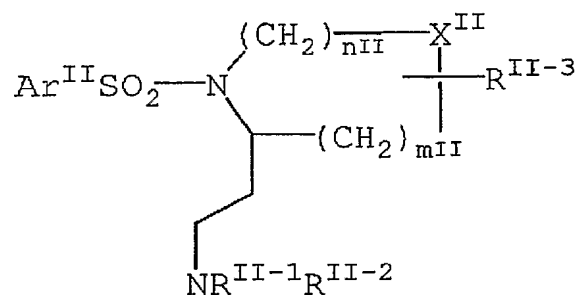
酢酸で誘発される身もだえ(ライジング: writhing) 試験法に対する試験化合物1の効果をICR雄性マウス(4週齢)を用いて検討した。0.9%酢酸溶液(生理食塩水で希釈)を腹腔内投与し、その5分後から15分間の身もだえ回数を測定した。被験化合物は0.5%トラガcantゴム溶液に懸濁し、5 ml/kgで酢酸投与90分前に経口投与した。

試験結果を図3に示す。なお、図3において括弧内は例数を示す。統計検定は一元配置分散分析後、ダネット多重比較を行った(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ VS. 対照群)。

本結果から明らかであるように、本発明における5-HT₇受容体拮抗薬は内臓痛および腹痛の治療薬として優れた効果を発揮し得る。

請求の範囲

1. 5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、下痢型過敏性腸症候群治療薬。
2. 5-HT₇受容体拮抗薬が下記一般式 (II) で表される化合物である請求項1記載の下痢型過敏性腸症候群治療薬。



(II)

(式中、

Ar^{II} は、置換されていてもよいモノー又はビスクロ芳香環又はヘテロ芳香環であり、

$\text{R}^{\text{II}-1}$ 及び $\text{R}^{\text{II}-2}$ は、独立して水素、低級アルキル、アリール低級アルキルであるか、又は $\text{R}^{\text{II}-1}$ 及び $\text{R}^{\text{II}-2}$ が結合している窒素原子と一緒に置換されていてもよい5-から7-員ヘテロ環を形成し(ここで該ヘテロ環は、窒素、硫黄又は酸素から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでもよく、該窒素原子は水素、低級アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルにより置換されているか、又はアリー、ヘテロアリー又はアリー低級アルキル基により置換されていてもよい)

、

$\text{R}^{\text{II}-3}$ は水素又は低級アルキルであり、

X^{II} は酸素、硫黄又は結合であり、

n^{II} は2又は3であり、

m^{II} は1又は2である。)

3. 5-HT₇受容体拮抗薬が(R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)フェノール、(R)-1-ブロモ-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)ベンゼンあるいは(R)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)ピロリジンのいずれかである請求項2記載の下痢型過敏性腸症候群治療薬。

4. 5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、潰瘍性大腸炎治療薬。

5. 5-HT₇受容体拮抗薬が請求項2記載の一般式(I I)で表される化合物である請求項4記載の潰瘍性大腸炎治療薬。

6. 5-HT₇受容体拮抗薬が(R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)フェノール、(R)-1-ブロモ-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)ベンゼンあるいは(R)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)ピロリジンのいずれかである請求項5記載の潰瘍性大腸炎治療薬。

7. 5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、内臓痛または腹痛の治療薬。

8. 5-HT₇受容体拮抗薬が請求項2記載の一般式(I I)で表される化合物である請求項7記載の内臓痛または腹痛の治療薬。

9. 5-HT₇受容体拮抗薬が(R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)ピロリジン-1-スルホニル)フェノール、(R)-1-ブロモ-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)

) ピロリジン-1-スルホニル) ベンゼンあるいは (R)-2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-エチル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル) ピロリジンのいずれかである請求項 8 記載の内臓痛または腹痛の治療薬。

10. 下痢型過敏性腸症候群治療薬を製造するための請求項 1~3 のいずれか 1 項記載の 5-HT₇ 受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩の使用。

11. 潰瘍性大腸炎治療薬を製造するための請求項 4~6 記載の 5-HT₇ 受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩の使用。

12. 腹痛治療薬または内臓痛治療薬を製造するための請求項 7~9 のいずれか 1 項記載の 5-HT₇ 受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩の使用。

FIG.1

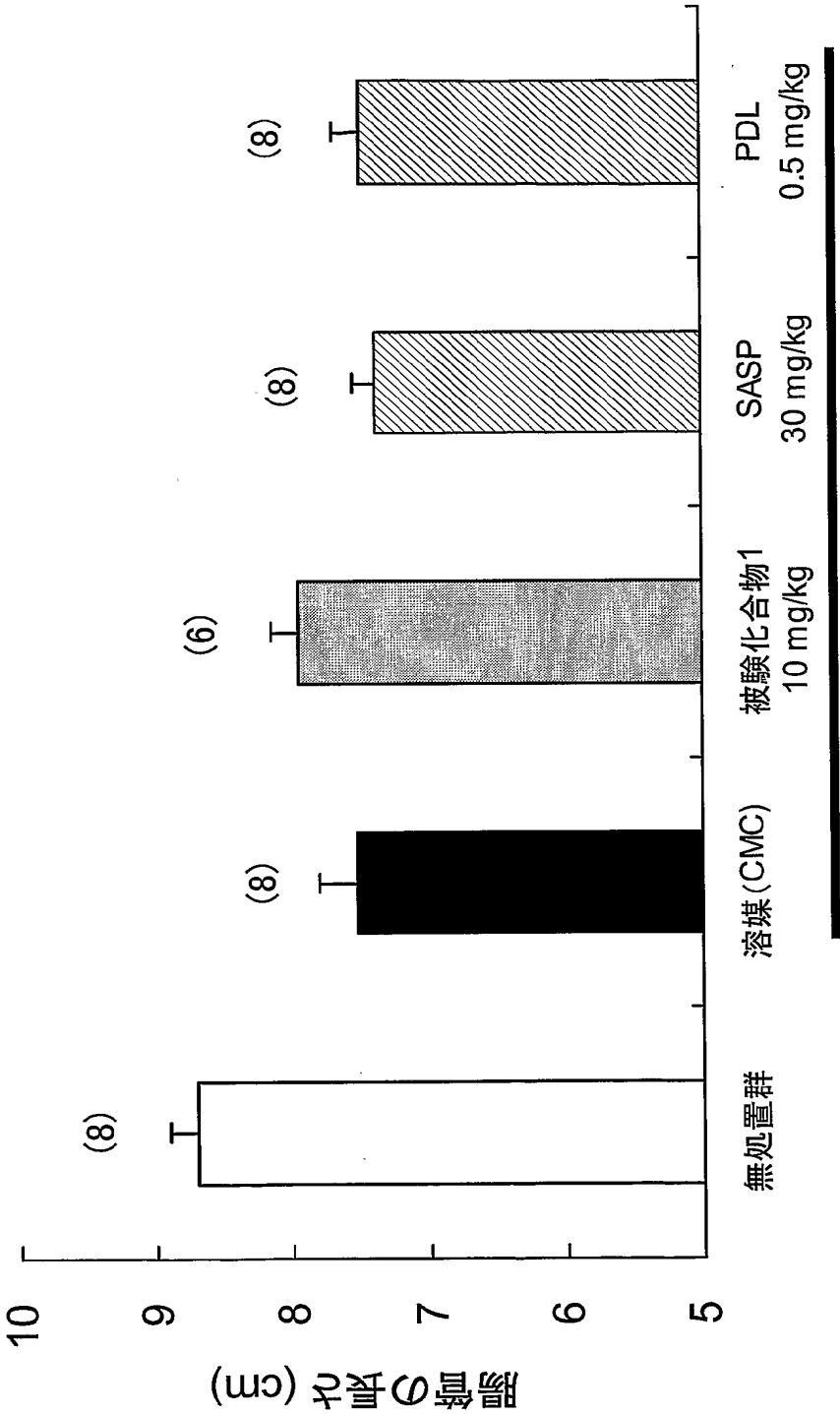


FIG.2

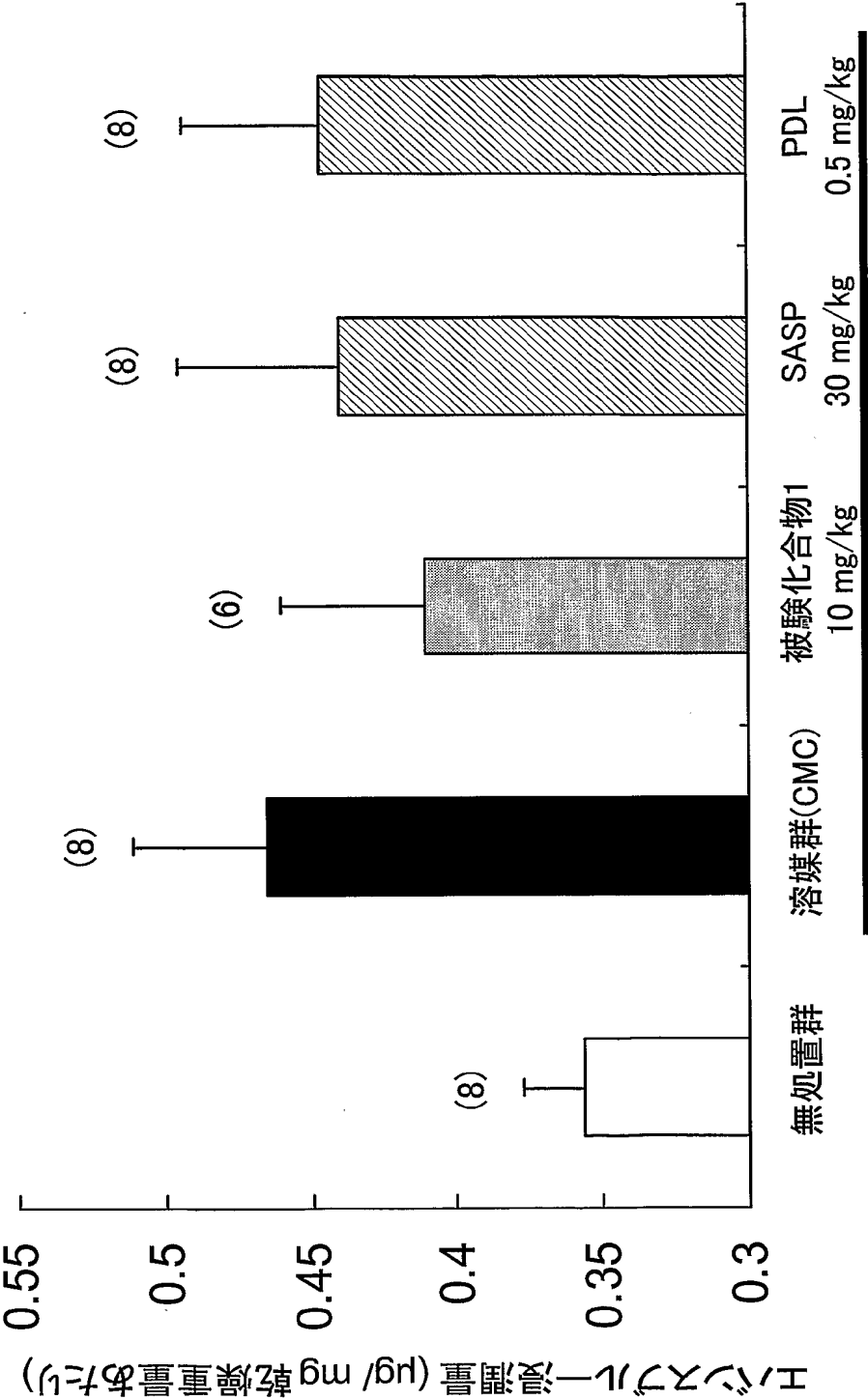
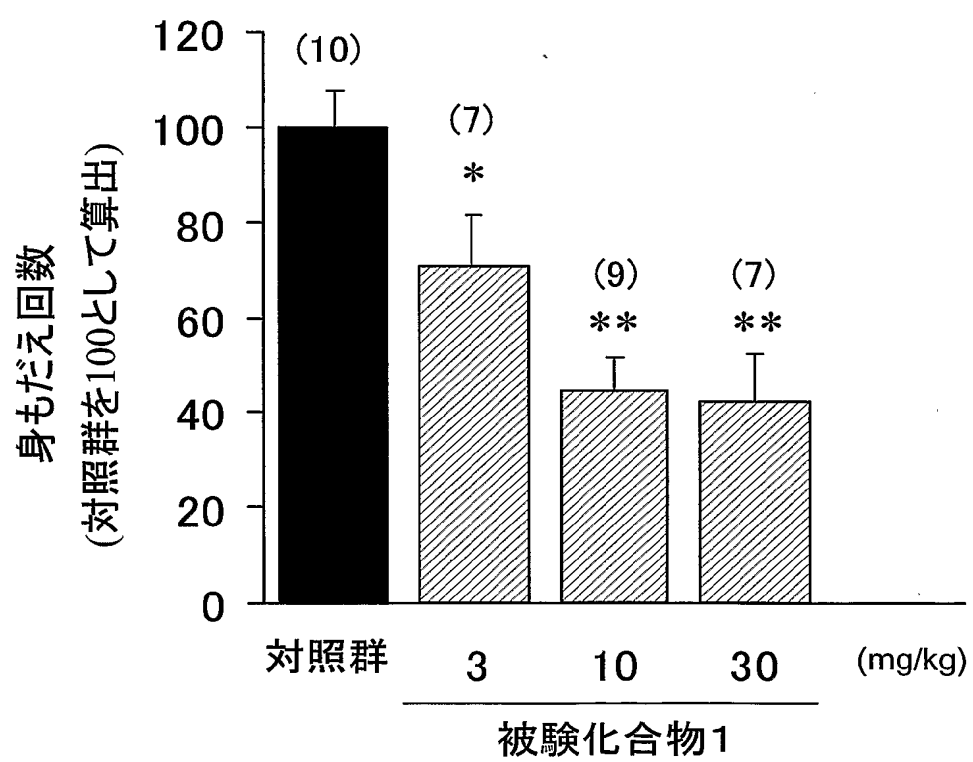


FIG.3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/454, A61P1/00, 29/00, 43/00, 1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/454, A61P1/00, 29/00, 43/00, 1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/48681 A1 (Smithkline Beecham PLC.), 24 December, 1997 (24.12.97), & JP 12-512645 A & EP 912512 A1 & GB 9612884 A & US 6265408 B1	1-12
A	WO 00/73299 A1 (Smithkline Beecham PLC.), 07 December, 2000 (07.12.00), & JP 2003-500488 A & EP 1181287 A1 & US 2003/130275 A1	1-12
A	WO 99/24022 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG.), 20 May, 1999 (20.05.99), & AU 1558899 A	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November, 2003 (04.11.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09693

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/09168 A1 (Tokyo Tanabe Co., Ltd.), 06 April, 1995 (06.04.95), & EP 721949 A1 & JP 7-510227 A & US 5677326 A	1-12
A	EP 623621 A1 (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 09 November, 1994 (09.11.94), & JP 7-010881 A	1-12
A	EP 873753 A1 (Pfizer Inc.), 28 October, 1998 (28.10.98), & JP 10-316567 A	1-12
A	WO 00/31073 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 02 June, 2000 (02.06.00), & EP 1134220 A1	1-12
A	WO 99/17755 A2 (Glaxo Group Ltd.), 15 April, 1999 (15.04.99), & EP 1021174 A1 & US 6284770 B1 & JP 13-518495 A	1-3, 10
A	EP 189002 A2 (Sand AG.), 30 July, 1986 (30.07.86), & JP 61-152628 A	1-12
A	EP 1031350 A1 (Warner-Lambert Co.), 30 August, 2000 (30.08.00), & WO 00/50027 A1 & JP 2002-537332 A	7-9, 12
A	WO 01/78698 A2 (Warner-Lambert Co.), 25 October, 2001 (25.10.01), & EP 1282421 A2 & JP 2003-530427 A	7-9, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09693

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions according to claims 1 to 3 and 10 relate to a remedy for diarrheal irritable bowel syndrome comprising a 5-HT₇ receptor antagonist or its pharmaceutically acceptable salt as the active ingredient. In contrast, the inventions according to claims 4 to 6 and 11 and the inventions according to claims 7 to 9 and 12 relate respectively to a remedy for ulcerative colitis and a remedy for visceral pain or abdominal pain each comprising 5-HT₇ receptor antagonist or its pharmaceutically acceptable salt as the active ingredient. However, diarrheal irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, visceral pain and abdominal pain are largely different from (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09693

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

each other in causes and drugs having been employed in practice for treating these diseases. Thus, there is no matter seemingly being a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2 common to these groups of inventions and there is no technical relevancy in the meaning within PCT Rule 13 among these inventions differing from each other.

Such being the case, there is no technical relationship among these groups of inventions involving one or more of the same or corresponding technical features and thus these groups of inventions are not considered as relating to so linked as to form a single general inventive concept.

<Subject of search>

Claims 1, 4 and 7 relate to remedies for diarrheal irritable bowel syndrome, ulcerative colitis and visceral pain or abdominal pain comprising "a 5-HT₇ receptor antagonist or its pharmaceutically acceptable salt" as the active ingredient. Although claims 1, 4 and 7 involve any compounds having the 5-HT₇ receptor antagonism, it is recognized that only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the "5-HT₇ receptor antagonist or its pharmaceutically acceptable salt" cannot be specified. Thus, claims 1, 4 and 7 do not comply with the requirement of clearness under PCT Article 6 too.

Concerning the relationship among the 5-HT₇ receptor antagonist, the remedy for diarrheal irritable bowel syndrome, the remedy for ulcerative colitis and the remedy for visceral pain or abdominal pain, therefore, the search was made on the remedy for diarrheal irritable bowel syndrome, the remedy for ulcerative colitis and the remedy for visceral pain or abdominal pain comprising as the active ingredient the compounds specifically cited in the description and specified in claims 2, 3, 5, 6, 8 and 9. Complete search was made on claims 2, 3, 5, 6, 8 and 9.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/454, A61P1/00, 29/00, 43/00, 1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/454, A61P1/00, 29/00, 43/00, 1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/48681 A1 (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー), 1997. 12. 24 & JP 12-512645 A & EP 912512 A1 & GB 9612884 A & US 6265408 B1	1-12
A	WO 00/73299 A1 (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー), 2000. 12. 07 & JP 2003-500488 A & EP 1181287 A1 & US 2003/130275 A1	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 11. 03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/24022 A1 (エフ ホフマンーラ ロシュ エー ージー), 1999. 05. 20 & AU 1558899 A	1-12
A	WO 95/09168 A1 (東京田辺製薬株式会社), 199 5. 04. 06 & EP 721949 A1 & JP 7- 510227 A & US 5677326 A	1-12
A	EP 623621 A1 (日清製粉株式会社), 1994. 1 1. 09 & JP 7-010881 A	1-12
A	EP 873753 A1 (ファイザー・インク), 1998. 1 0. 28 & JP 10-316567 A	1-12
A	WO 00/31073 A1 (明治製菓株式会社), 2000. 06. 02 & EP 1134220 A1	1-12
A	WO 99/17755 A2 (グラクソ グループ リミテッ ド), 1999. 04. 15 & EP 1021174 A1 & US 6284770 B1 & JP 13-518495 A	1-3, 10
A	EP 189002 A2 (サンド・アクチエンゲゼルシャフ ト), 1986. 07. 30 & JP 61-152628 A	1-12
A	EP 1031350 A1 (ワーナー・ランバート・カンパニ ー), 2000. 08. 30 & WO 00/50027 A1 & JP 2002-537332 A	7-9, 12
A	WO 01/78698 A2 (ワーナー・ランバート・カンパニ ー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー), 2001. 1 0. 25 & EP 1282421 A2 & JP 2003 -530427 A	7-9, 12

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1-3, 10に係る発明は、5-HT7受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、下痢型過敏性腸症候群治療薬であるのに対し、請求項4-6, 11に係る発明、並びに、請求項7-9, 12に係る発明は、5-HT7受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、潰瘍性大腸炎治療薬、並びに、内臓痛または腹痛の治療薬である。しかしながら、下痢型過敏性腸症候群と、潰瘍性大腸炎、並びに、内臓痛または腹痛とは、これらの疾患の原因や治療に具体的に用いられている薬剤が大きく異なり、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる共通の事項が存在しないので、それらの相違する発明の間にPCT規則13の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。

よって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1, 4, 7は、「5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩」を有効成分とする下痢型過敏性腸症候群治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬、並びに、内臓痛または腹痛の治療薬に関するものである。そして、請求の範囲1, 4, 7は、5-HT₇受容体拮抗作用を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「5-HT₇受容体拮抗薬またはその薬学的に許容される塩」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1, 4, 7は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、5-HT₇受容体拮抗薬と下痢型過敏性腸症候群治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬、並びに、内臓痛または腹痛の治療薬との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲2, 3, 5, 6, 8, 9に特定されている化合物を有効成分とする下痢型過敏性腸症候群治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬、並びに、内臓痛または腹痛の治療薬について行った。また、請求の範囲2, 3, 5, 6, 8, 9については、完全な調査を行った。